

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-245390

(43)Date of publication of application : 14.09.1998

(51)Int.Cl.

C07H 17/02

A61K 31/70

(21)Application number : 09-061875

(71)Applicant : BANYU PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 28.02.1997

(72)Inventor : OJIRI KATSUHISA

KONDO HISAO

ARAKAWA KOJI

OKUBO MITSURU

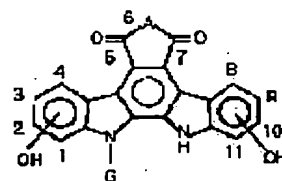
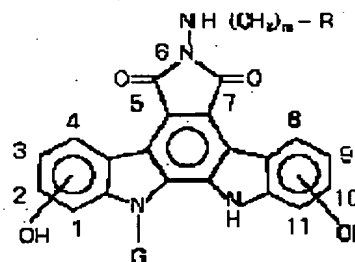
SUDA HIROYUKI

(54) ANTINEOPLASTIC INDROPYRROLOCARBAZOLE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new derivative comprising a specific indopyrrolocarbazole derivative, inhibiting proliferation of tumor cell, exhibiting antitumor effect and useful as an antitumor agent, etc., showing effectiveness even on cancer having resistance to existing anticarcinogen.

SOLUTION: This new indopyrrolocarbazole derivative (salt) is represented by formula I [R is phenyl, naphthyl, pyridyl, furyl, thienyl, etc., having one or two or more substituent groups, e.g. hydroxy, a lower alkoxy, hydroxy-lower alkyl, etc.; (m) is an integer of 1-3; G is β -D-glucopyranosyl; substitution positions of hydroxy group on indopyrrolocarbazole ring are 1st and 11th positions or 2nd and 10th positions] and inhibits proliferation of tumor cell and is useful as an antitumor agent, etc. The compound is obtained by method, etc., reacting a compound represented by formula II (A is NH, etc.) with a compound represented by formula III.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

09.10.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3536574

[Date of registration]

26.03.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

Best Available Copy

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-245390

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月14日

(51) Int.Cl.⁶

C 0 7 H 17/02

A 6 1 K 31/70

識別記号

ADU

F I

C 0 7 H 17/02

A 6 1 K 31/70

ADU

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 23 頁)

(21) 出願番号

特願平9-61875

(22) 出願日

平成9年(1997) 2月28日

(71) 出願人 000005072

萬有製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

(72) 発明者 小尻 勝久

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

(72) 発明者 近藤 久雄

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

(72) 発明者 荒川 浩治

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

最終頁に続く

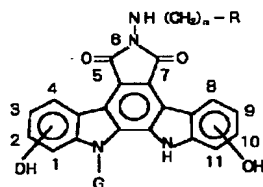
(54) 【発明の名称】 抗腫瘍性インドロピロロカルバゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】新規抗腫瘍剤の創製。

【解決手段】一般式

【化1】



□

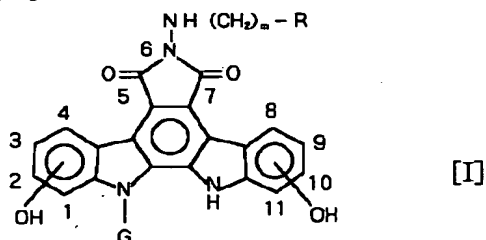
ドロキシ基の置換位置は1位と11位又は2位と10位である]で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

【式中、Rはヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選ばれる1又は2個の置換基を有するフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、フリル基又はチエニル基(但し、置換基として低級アルコキシ基を有する場合は、同時にヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選ばれるもう一つの置換基を有する)を示し、mは1~3の整数を示し、Gはβ-D-グルコピラノシル基を示し、インドロピロロカルバゾール環上のヒ

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

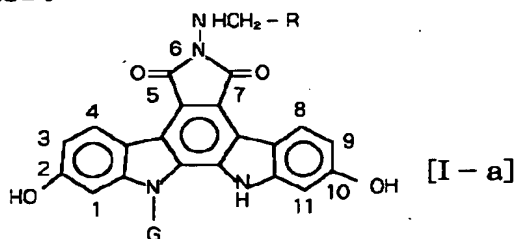
【化1】



〔式中、Rはヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選ばれる1又は2個の置換基を有するフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、フリル基又はチエニル基（但し、置換基として低級アルコキシ基を有する場合は、同時にヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選ばれるもう一つの置換基を有する）を示し、mは1～3の整数を示し、Gはβ-D-グルコピラノシル基を示し、インドロピロロカルバゾール環上のヒドロキシ基の置換位置は1位と11位又は2位と10位である〕で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項2】一般式

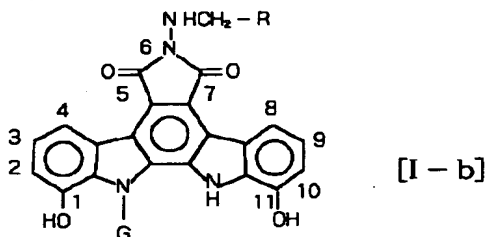
【化2】



〔式中、R、m及びGは請求項1記載の意味を有する〕で表される請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項3】一般式

【化3】



〔式中、R、m及びGは請求項1記載の意味を有する〕で表される請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項4】請求項1、2又は3に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を含有することを特徴とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は医薬の分野で有用であり、さらに詳細には腫瘍細胞の増殖を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する新規なインドロピロロカルバゾール誘導体、その製法及びその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】癌化学療法分野においては、すでに多数の化合物が医薬として実用化されている。しかしながら、様々な種類の腫瘍に対してその効果は必ずしも充分ではなく、またこれらの薬剤に対する腫瘍細胞の耐性の問題も臨床上的使用法を複雑にしている〔第47回日本癌学会総会記事、12～15頁（1988年）参照〕。

【0003】

このような状況下、癌治療の分野においては常に新規制癌物質の開発が求められている。特に、既存の制癌物質に対する耐性を克服し、既存の制癌物質が十分に効果を発揮できない種類の癌に対して有効性を示す物質が必要とされている。

【0004】

このような現状に鑑み、本発明者らは広く微生物代謝産物をスクリーニングした結果、抗腫瘍活性を有する新規な化合物BE-13793C（12, 13-ジヒドロ-1, 11-ジヒドロキシ-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン）を見出した（ヨーロッパ特許公開公報0388956A2参照）。

【0005】

その後、BE-13793Cに化学修飾を加えて更に優れた抗腫瘍活性を有する化合物を創製することを試み、先の特許出願（ヨーロッパ特許公開公報0528030A1、ヨーロッパ特許公開公報0545195A1、WO95/30682及びWO96/04293）において開示した。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】先の特許出願において開示したインドロピロロカルバゾール系の抗腫瘍性物質に化学修飾を施し、更に優れた抗腫瘍活性を有する化合物を創製することが本発明が解決しようとする課題である。

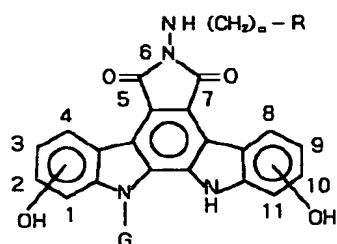
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記課題を解決すべく、インドロピロロカルバゾール誘導体を広く合成し、抗腫瘍活性について検討した結果、後記一般式〔I〕で表される化合物が、上記、先の特許出願において開示したインドロピロロカルバゾール化合物よりも更に優れた抗腫瘍作用を示すことを見だして本発明を完成した。

【0008】即ち、本発明は一般式

【0009】

【化4】



[I]

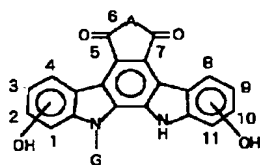
〔式中、Rはヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選ばれる1又は2個の置換基を有するフェニル基、ピリジル基、フリル基又はチエニル基（但し、置換基として低級アルコキシ基を有する場合は、同時にヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選ばれるもう一つの置換基を有する）を示し、mは1～3の整数を示し、Gはβ-D-グルコピラノシル基を示し、インドロピロカルバゾール環上のヒドロキシ基の置換位置は1位と11位又は2位と10位である〕で表される化合物又はその医薬上許容される塩及びその用途に関するものである。

【0010】次に本発明化合物の製造法について説明する。

【0011】本発明のインドロピロカルバゾール誘導体は、ヨーロッパ特許公開公報0528030A1、ヨーロッパ特許公開公報0545195A1、WO95/30682及びWO96/04293に記載の公知化合物である、一般式

【0012】

〔化5〕



[II]

〔式中、AはNH又はHを示し、Gは前記の意味を有する〕で表される化合物に、一般式

【0013】

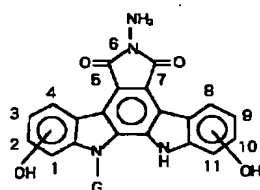
〔化6〕



〔式中、R及びmは前記の意味を有する〕で表される化合物を反応させるか、一般式

【0014】

〔化7〕



[IV]

〔式中、Gは前記の意味を有する〕で表される化合物と、一般式

【0015】

〔化8〕



〔式中、R'はRと同様の意味を有するかRに有する水酸基が保護された基を意味し、mは前記の意味を有する〕で表される化合物を縮合させ、次いで還元し、そして必要に応じて保護基の除去を行うことにより製造するか、又は一般式〔V〕の化合物に、一般式

【0016】

〔化9〕



〔式中、Lは脱離基を示し、R'及びmは前記と同様の意味を有する〕で表される化合物を反応させ、そして必要に応じて保護基の除去を行うことにより製造することができる。

【0017】一般式〔I〕で表される化合物と一般式〔II〕で表される化合物との反応は化学の分野で広く知られたイミド又は酸無水物とヒドラジン誘導体との反応である。この反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えばテトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等を用いて行うことができ、化合物〔II〕の使用量は化合物〔I〕に対して通常少過剰から5モル当量であるが、必要に応じて大過剰用いて行うこともできる。

【0018】反応温度は通常-50℃～溶媒の沸点の範囲であり、必要に応じてこれ以上又はこれ以下の温度を選択することもできる。反応時間は通常30分～2日間の範囲であるが必要に応じてこれ以上又はこれ以下の時間で行うことができる。

【0019】また一般式〔IV〕で表される化合物と一般式〔V〕で表される化合物を縮合させ、ついで還元して化合物〔I〕を製造する反応は、同一の反応系で行うことができるが、場合により中間生成物であるシッフ塩基を一旦単離することもできる。すなわち通常、化合物〔IV〕と化合物〔V〕を適当な溶媒中で混合し、次いで還元剤を添加することにより行うことができる。この際、酢酸、塩酸等の酸の存在下に反応を行うことが好ましい。ここで使用できる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等を挙げることができる。シッフ塩基の還元は、シアノ水素化ほう素ナトリウム等の水素化金属錯体等を用いて行うことができるが、また接触還元法により行うこともできる。

【0020】また一般式〔IV〕の化合物と一般式〔VI〕の反応は、アミンのアルキル化反応であり、公知の方法、例えばアルキルハライド、アルキルメシレート又はアルキルトシレート等との反応等により行うことができる。

【0021】また、上記反応の生成物は有機合成化学の分野における公知の方法、例えば沈澱法、溶媒抽出法、再結晶、クロマトグラフィー法等により精製することができる。

【0022】更に本発明には、上記方法で得られる化合物の医薬上許容される塩も包含される。このような塩としては例えばカリウム、ナトリウム等のアルカリ金属との塩、例えばカルシウム等のアルカリ土類金属との塩、又は例えばエチルアミン及びアルギニン等の塩基性有機化合物との塩、例えば塩酸、硫酸等の無機酸との塩又は例えば酢酸、クエン酸、マレイン酸等の有機酸との塩を挙げることができる。

【0023】本発明の式【I】で表される化合物は、優れた抗腫瘍作用を示す。

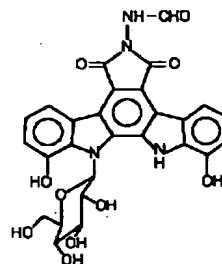
【0024】ヒト胃癌MX-1に対する効果

予めヌードマウス皮下に移植し、増殖させたMX-1固型腫瘍を細切し、その3mm角を被験マウス皮下に移植した。移植後、腫瘍が0.3cm³に増殖した時点より各量の試験薬物をマウス尾静脈に1日1回5日間連続注射し、2日休薬後更に5日間注射（治療スケジュール：

5/w×2）又は3～4日毎に4回（治療スケジュール：2/w×2）注射し治療した。治療開始20日後又は32日後に腫瘍の長径（L）及び短径（W）を測定し、その体積（V）を求めた（ $V = 1/2 \times L \times W^2$ ）。この体積より腫瘍増殖阻害率を算出し、腫瘍増殖を75%抑制する投与総量（GID₇₅, mg/kg）を求めた。対照化合物としては、式

【0025】

【化10】



の化合物を用いた。結果を第1表に示した。

【0026】

【表1】

第1表 本発明化合物のヒト胃癌MX-1に対する効果		
供試化合物	治療スケジュール	GID ₇₅ (mg/kg total)
実施例3	2/w×2	<90
実施例5	5/w×2	<90
実施例10	5/w×2	<90
実施例12	2/w×2	97
実施例14	2/w×2	<12
実施例27	2/w×2	<4.5
実施例28	2/w×2	<36
実施例30	5/w×2	16
実施例31	5/w×2	<30
実施例33	5/w×2	<30
実施例35	5/w×2	82
実施例36	5/w×2	<90
実施例37	5/w×2	32
実施例38	5/w×2	19
実施例39	2/w×2	<30
対照化合物	5/w×2	1900

本発明により提供される化合物は、対照化合物に比べ、上記の薬理試験結果に示される如く更に優れた抗腫瘍作用を示す。

【0027】上記の薬理試験の結果から明らかなように、本発明の化合物は優れた抗腫瘍作用を示し、抗腫瘍剤として疾病の予防・治療のため、殊に癌の処置のために有用である。本発明化合物を抗腫瘍剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤若しくは液剤等の経口剤、又は例えば溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤が挙げられる。

【0028】固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル

剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。そのような添加物としては、例えば乳糖若しくはブドウ糖等の糖類、例えばトウモロコシ、小麦若しくは米等の澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム若しくは無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン若しくはポリアルキレングリコール等の合成高分子、例えばステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコール若しくはベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース

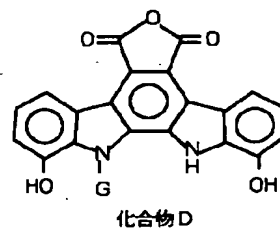
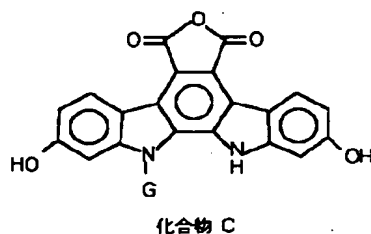
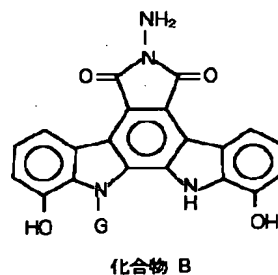
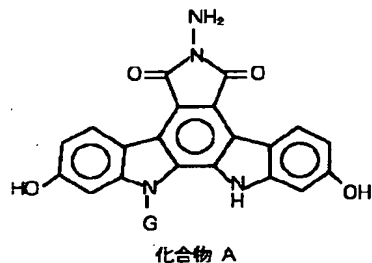
若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。

【0029】これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び粉末等の固形製剤は一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%の有効成分を含む。

【0030】液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油若しくはゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤若しくは注射剤等の形態として製造される。

【0031】特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射又は皮下注射で投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、ポリエチレングリコール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液）若しくは電解質溶液（点滴静注及び静脈内注射用）等、又はこれらの混合溶液が挙げられる。

【0032】これらの注射剤は予め溶解したもの、粉末のまま或いは適当な添加物を加えたものを用時溶解する形態もとれる。これらの注射液は、通常0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含む。



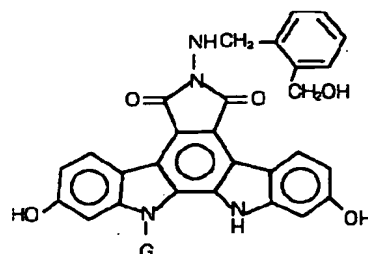
式中、Gはβ-D-グルコピラノシル基を示す。以下の実施例において同じ。

実施例 1

構造式

【0039】

【化12】



で表される化合物。

【0040】化合物A 25mgと(2-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ベンジルブロミド90mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧乾固した残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮し、再びセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、残渣をクロロホルムで洗浄することにより、表題の式で表される化合物3.6mgを得た。

FAB-MS (m/z): 655 ($M+H$)⁺

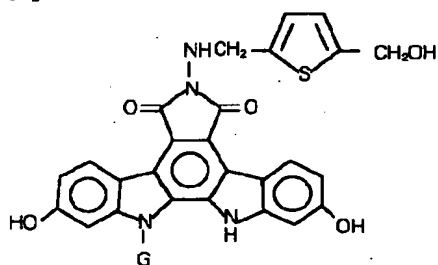
¹H-NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.19 (1H, s), 9.78 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.13-7.28 (3H, m), 6.98 (1H, s), 6.78-6.88 (2H, m), 5.95-6.05 (2H, m), 5.85 (1H, br), 5.33 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 5.10-5.17 (2H, m), 4.92 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 4.28 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 3.72-4.10 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m).

実施例2

構造式

【0041】

【化13】



で表される化合物。化合物A 30mgと(5-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチルチオフェン)-2-カルボキシアリド30mgをメタノール6mlに溶解し、酢酸30mlを加え、80℃で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、シアノ水素化ほう素ナトリウム20mg、10%塩酸メタノール溶液200mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧乾固した残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物27mgを得た。

Rf値: 0.37 (メルク社製、キーゼーゲル60F 254, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 660 (M^+)

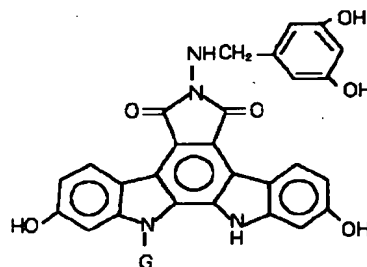
¹H-NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.19 (1H, s), 9.79 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J=2.1, 9.3$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J=2.1, 9.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 6.10 (1H, t, $J=4.5$ Hz), 5.97 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.86 (1H, t, $J=3.3$ Hz), 5.35 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 5.12 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4.92 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 4.52 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 4.40 (2H, d, $J=4.2$ Hz), 4.02 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例3

構造式

【0042】

【化14】



で表される化合物。化合物A 100mgと3,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド131.2mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、80℃で48時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、90.3mgの中間化合物を得た。この中間化合物20mgをメタノール5mlに懸濁し、シアノ水素化ほう素ナトリウム10mg、10%塩酸メタノール溶液数滴を加え、室温で30分間攪拌した。メタノールを減圧留去後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥濃縮した残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物18mgを得た。

Rf値: 0.30 (メルク社製、キーゼーゲル60F 254, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 657 ($M+H^+$)

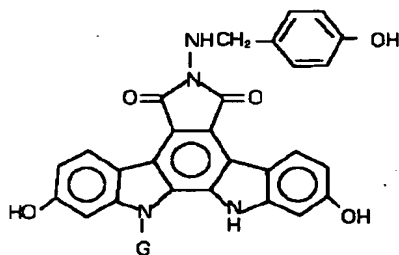
1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.19 (1H, s), 9.77 (2H, br), 9.11 (2H, s), 8.87 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.17 (1H, s), 6.97 (1H, s), 6.78~6.84 (2H, m), 6.34 (2H, s), 6.06 (1H, s), 5.96 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 5.83~5.87 (2H, m), 5.34 (1H, s), 5.12 (1H, s), 4.92 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 4.04 (2H, d, $J=4.5$ Hz), 3.91~3.99 (3H, m), 3.75~3.88 (1H, m), 3.49 (2H, s)

実施例4

構造式

【0043】

【化15】



で表される化合物。化合物A 30mgと4-ヒドロキシベンズアルデヒド14mgをメタノール6mlに溶解し、酢酸14mlを加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、シアノ水素化ほう素ナトリウム20mg、10%塩酸メタノール溶液200mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物31mgを得た。

Rf値: 0.41 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 640 (M^+)

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.17 (1H, s), 9.77 (1H, s), 9.74 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=1.8, 8.7$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J=1.8, 8.7$ Hz), 6.67 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 5.96 (1H, d,

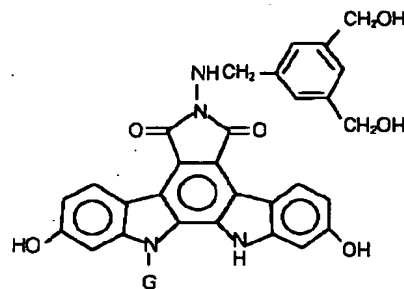
$J=8.1$ Hz), 5.87 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 5.85 (1H, t, $J=3.9$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 5.10 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 4.91 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4.12 (2H, m), 4.03 (1H, m), 3.91 (2H, s), 3.78 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例5

構造式

【0044】

【化16】



で表される化合物。化合物A 30mgと3,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド20mgをメタノール6mlに溶解し、酢酸20mlを加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、シアノ水素化ほう素ナトリウム10mg、10%塩酸メタノール溶液数滴を加え、室温で30分間攪拌した。反応液をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物22mgを得た。

Rf値: 0.35 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 684 (M^+)

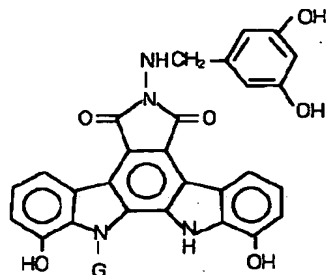
1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.19 (1H, s), 9.79 (1H, s), 9.76 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.80 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.32 (2H, s), 7.18 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.81 (2H, dt, $J=1.8, 8.7$ Hz), 5.97 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 5.93 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 5.87 (1H, t, $J=3.2$ Hz), 5.34 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 5.15 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 5.12 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4.92 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4.49 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.22 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 4.03 (1H, m), 3.92 (2H, s), 3.78 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例6

構造式

【0045】

【化17】



で表される化合物。化合物B 53 mgと3, 5-ジヒドロキシベンズアルデヒド 69 mgをN, N-ジメチルホルムアミド 3 mlに溶解し、80℃で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後、メタノール 10 mlに溶解し、過剰量のシアノ水素化ほう素ナトリウム、10%塩酸メタノール溶液 0.5 mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加え、酢酸エチル/メチルエチルケトン混合溶媒で抽出し、有機層を、飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をセファデックス LH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物 4.8 mgを得た。

Rf値: 0.2 (メルク社製, キーゼルゲル 60

F₂₅₄, 展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 3:1)

FAB-MS (m/z): 657 (M+H)⁺

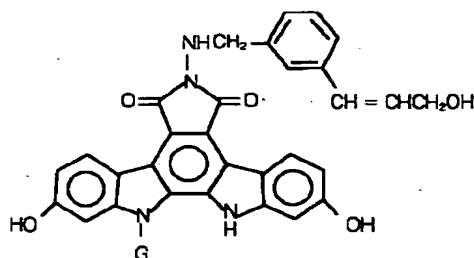
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 10.89 (1H, s), 10.33 (1H, br), 9.97 (1H, br), 9.11 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.15~7.21 (2H, m), 6.98~7.06 (3H, m), 6.36 (2H, d, J=1.9 Hz), 6.06 (1H, s), 5.91 (1H, t, J=5.4 Hz), 5.41 (1H, d, J=5.6 Hz), 5.30~5.45 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=4.6 Hz), 4.87 (1H, m), 3.94~4.10 (4H, m), 3.56~3.77 (3H, m), 3.38~3.43 (2H, m)

実施例7

構造式

【0046】

【化18】



で表される化合物。化合物C 30 mgと3-(3-ヒドロキシプロペニル)ベンジルヒドラジン トリフルオロ酢酸塩 30 mgをN, N-ジメチルホルムアミド 2 mlに溶解し、トリエチルアミン数滴を加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を濃縮乾固後、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸 = 4:2:2:0.5:0.1) により、精製した。表題の式で表される化合物 8.2 mgを得た。

Rf値: 0.51 (メルク社製, キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒: アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸 = 4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z):

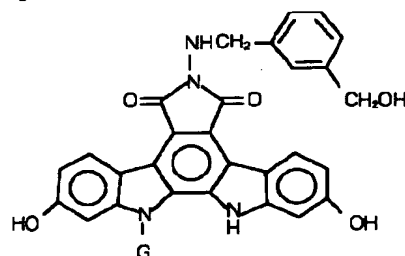
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.18 (1H, s), 9.50~10.00 (2H, br), 8.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.78 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.59 (1H, s), 7.20~7.40 (3H, m), 7.16 (1H, s), 6.97 (1H, s), 6.73~6.89 (2H, m), 6.42 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.31~6.48 (1H, m), 6.10 (1H, t, J=4.0 Hz), 5.95 (1H, d, J=7.9 Hz), 5.88 (1H, br), 5.36 (1H, br), 5.13 (1H, br), 4.91 (1H, br), 4.84 (1H, br), 4.26 (2H, s), 4.09 (2H, s), 3.70~4.10 (4H, m), 3.41~3.58 (2H, m)

実施例8

構造式

【0047】

【化19】



で表される化合物。化合物C 45.5 mgと3-ヒドロ

キシメチルベンジルヒドラジン トリフルオロ酢酸塩 67.2mgをN, N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 数滴を加えて、70℃で一晩攪拌した。反応液をメチルエチルケトンに希釈し、希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；アセトニトリル：テトラヒドロフラン：トルエン：水：酢酸=4：2：2：0.5：0.1）で粗精製後、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物1.6mgを得た。

Rf値：0.40（メルク社製、キーゼーゲル60F₂₅₄、展開溶媒；アセトニトリル：テトラヒドロフラン：トルエン：水：酢酸=4：2：2：0.5：0.1）

FAB-MS (m/z) : 654 (M⁺)

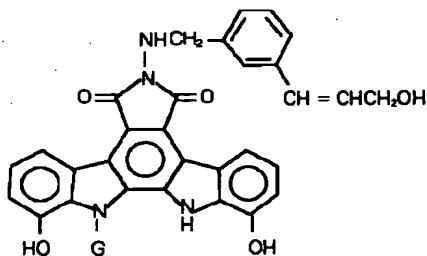
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm) : 11.18 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=8.4Hz), 8.78 (1H, d, J=8.7Hz), 7.42 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.27 (1H, t, J=7.2Hz), 7.18 (1H, d, J=7.5Hz), 7.17 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=1.8Hz), 6.81 (2H, dt, J=1.8, 8.1Hz), 6.00 (1H, dt, J=1.5, 4.8Hz), 5.95 (1H, d, J=8.7Hz), 5.43 (1H, br), 5.16 (2H, br), 4.93 (1H, br), 4.47 (2H, s), 4.25 (1H, d, J=4.8Hz), 4.10 (1H, br), 4.02 (1H, d, J=10.8Hz), 3.90 (2H, m), 3.76 (1H, m)

実施例9

構造式

【0048】

【化20】



で表される化合物。化合物D 30mgと3-(3-ヒドロキシプロペニル)ベンジルヒドラジン トリフルオロ酢酸塩 40mgをN, N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、トリエチルアミン 0.5mlを加えて、80℃で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル/メチルエチルケトン混合溶媒に希釈し、希塩酸、飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣を、セファデックスLH

-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮、再びセファデックスLH-20のクロマト塔にかけエタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物7.8mgを得た。

Rf値：0.48（メルク社製、キーゼーゲル60F₂₅₄、展開溶媒；アセトニトリル：テトラヒドロフラン：トルエン：水：酢酸=4：2：2：0.5：0.1）

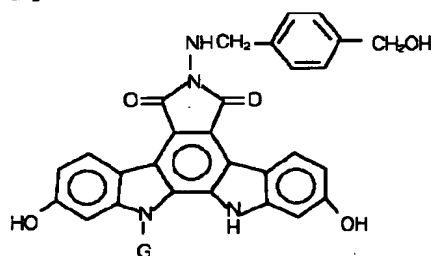
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm) : 10.89 (1H, s), 10.35 (1H, br), 9.95 (1H, br), 8.70 (1H, d, J=7.8Hz), 8.52 (1H, d, J=7.8Hz), 7.60 (1H, s), 6.91~7.40 (8H, m), 6.53 (1H, d, J=16.2Hz), 6.39 (1H, td, J=4.6, 16.2Hz), 6.16 (1H, t, J=5.6Hz), 5.41 (1H, d, J=5.6Hz), 5.35 (1H, br), 5.20 (1H, d, J=4.9Hz), 4.86 (1H, t, J=3.6Hz), 4.84 (1H, t, J=5.6Hz), 4.28 (2H, s), 3.89~4.12 (4H, m), 3.30~3.78 (4H, m)

実施例10

構造式

【0049】

【化21】



で表される化合物。化合物C 100mgと4-ヒドロキシメチルベンジルヒドラジン塩酸塩 100mgをN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0.5mlを加えて、室温で1時間、80℃で30分間、攪拌した。反応液をメチルエチルケトンに希釈し、2N塩酸、飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物33mgを得た。

Rf値：0.47（メルク社製、キーゼーゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=2：1：1）

FAB-MS (m/z) : 655 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm) : 11.10 (1H, br), 8.83 (1H,

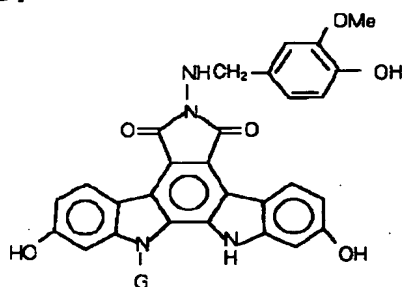
d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.78 (2H, d, $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$), 6.02 (1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 5.92 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 4.80~5.23 (2H, br), 4.43 (2H, s), 4.24 (2H, s), 4.03 (1H, m), 3.90 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.25~3.42 (3H, m)

実施例11

構造式

【0050】

【化22】



で表される化合物。化合物C 52 mgと3-メトキシ-4-ヒドロキシベンジルヒドラジン塩酸塩 61.4 mgをN, N-ジメチルホルムアミド2 mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0.5 mlを加えて、80℃で1時間、攪拌した。反応液を、濃縮乾固した後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物20 mgを得た。
Rf値: 0.33 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム: メタノール: テトラヒドロフラン=3:1:1)

FAB-MS (m/z): ($M+H$)⁺

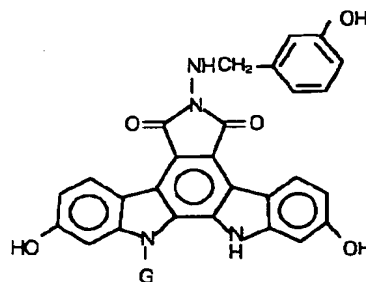
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.12 (1H, s), 9.77 (1H, s), 9.74 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.76 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.97 (1H, s), 6.70~6.85 (3H, m), 6.64 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 5.86~6.04 (2H, m), 5.85 (1H, t, $J=3.6\text{ Hz}$), 5.32 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 5.10 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 4.90 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 4.11~4.21 (2H, m), 3.86~4.10 (4H, m), 3.77 (3H, m), 3.35~3.52 (2H, m)

実施例12

構造式

【0051】

【化23】



で表される化合物。化合物C 40 mgと3-ヒドロキシベンジルヒドラジン 塩酸塩 31 mgをN, N-ジメチルホルムアミド2 mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0.5 mlを加えて、80℃で一晩、攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、2N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物17.2 mgを得た。

Rf値: 0.24 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 641 ($M+H$)⁺

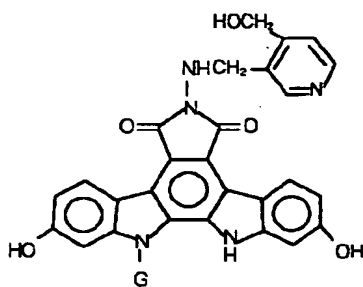
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.18 (1H, s), 9.76 (1H, s), 9.73 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.79 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=7.5, 8.0\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.78~6.93 (4H, m), 6.60 (1H, dd, $J=1.5, 8.0\text{ Hz}$), 5.96 (2H, m), 5.85 (1H, m), 5.30 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 4.90 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.15 (2H, s), 3.72~4.05 (4H, m), 3.50 (2H, m)

実施例13

構造式

【0052】

【化24】



で表される化合物。化合物A 43mgと(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-ピリジンカルバルデヒド100mgをメタノール10mlに懸濁し、酢酸18mlを加えて、80℃で一晩攪拌した後に、反応液を濃縮しセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、残渣を、メタノール/テトラヒドロフラン(1:1)混合溶媒5mlに溶解し、5%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温で3.5時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、残渣をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、過剰量のテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、室温で30分間攪拌した。濃縮しセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物4.3mgを得た。

Rf値: 0.1 (メルク社製、キーゼルゲル60

F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン:

トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 656 (M+H)⁺

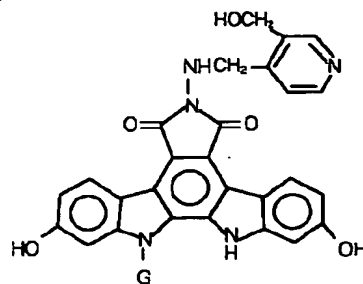
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm): 11.18 (1H, s), 9.75 (1H, s), 9.73 (1H, s), 8.84 (1H, d, J=8.4Hz), 8.77 (1H, d, J=8.9Hz), 8.42 (1H, d, J=4.9Hz), 8.39 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=4.9Hz), 7.17 (1H, d, J=1.1Hz), 6.97 (1H, s), 6.78~6.83 (2H, m), 6.09 (1H, t, J=4.7Hz), 5.97 (1H, d, J=6.6Hz), 5.84 (1H, t, J=3.8Hz), 5.39 (1H, t, J=5.8Hz), 5.30 (1H, d, J=4.8Hz), 5.09 (1H, d, J=4.2Hz), 4.95 (2H, d, J=5.3Hz), 4.90 (1H, d, J=3.3Hz), 4.27 (2H, d, J=4.2Hz), 3.75~4.03 (4H, m), 3.47~3.52 (2H, m)

実施例14

構造式

【0053】

【化25】



で表される化合物。化合物A 98mgと4-(3-tert-ブトキシメチル)ピリジンカルバルデヒド92.1mgをメタノール5mlに溶解し、酢酸18mlを加え、80℃で一晩攪拌した後に、反応液を濃縮し、得られた結晶をクロロホルムで洗浄した。これを、メタノール/テトラヒドロフラン(1:1)混合溶媒に溶解し、5%パラジウム炭素を加え水素気流下、3時間攪拌した。セライトろ過、濃縮後、残渣をテトラヒドロフランに溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドを加え、室温で30分間攪拌した。水を加え、メチルエチルケトンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、濃縮した。セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物13.5mgを得た。Rf値: 0.10 (メルク社製、キーゼルゲル60 F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム: メタノール: テトラヒドロフラン=2:1:1)

FAB-MS (m/z): 656 (M+H)⁺

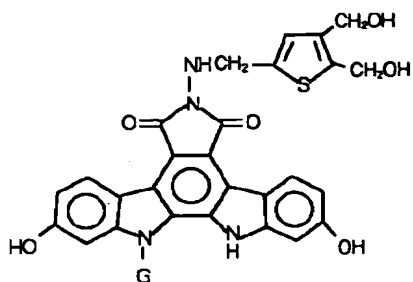
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm): 11.19 (1H, s), 9.78 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=9.1Hz), 8.77 (1H, d, J=9.1Hz), 8.51 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=5.1Hz), 7.59 (1H, d, J=4.6Hz), 7.17 (1H, d, J=2.1Hz), 6.97 (1H, d, J=1.8Hz), 6.79~6.85 (2H, m), 6.25 (1H, t, J=5.0Hz), 5.98 (1H, d, J=8.3Hz), 5.86 (1H, d, J=4.5Hz), 5.32 (1H, d, J=4.5Hz), 5.23 (1H, t, J=5.6Hz), 5.11 (1H, d, J=4.4Hz), 4.91 (1H, d, J=4.9Hz), 4.74 (2H, d, J=5.2Hz), 4.35 (2H, d, J=7.8Hz), 3.73~4.05 (4H, m), 3.43~3.52 (2H, m)

実施例15

構造式

【0054】

【化26】



で表される化合物。化合物A 50mgと(4,5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)チオフェン-2-カルボキシアルデヒド100mgを無水メタノール10mlに懸濁し、酢酸100mlを加えて、80℃で2時間攪拌した。反応液をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、中間化合物40mgを得た。これをメタノール3mlに懸濁し、シアノ水素化ほう素ナトリウム12mg、10%塩酸メタノール溶液300mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、分取薄層クロマトグラフィ(メルク社製、キーゼルゲル60F254、展開溶媒;アセトニトリル:テトラヒドロフラン:トルエン:水:酢酸=4:2:2:0.5:0.1)により、精製し、表題の式で表される化合物26mgを得た。
Rf値:0.28(メルク社製、キーゼルゲル60F254, 展開溶媒;アセトニトリル:テトラヒドロフラン:トルエン:水:酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 690 (M^+)

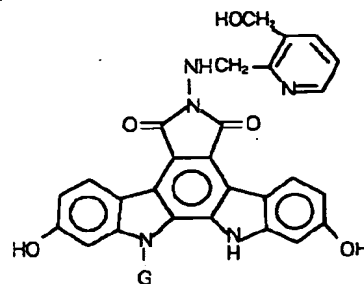
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.17 (1H, s), 9.50~10.15 (2H, br), 8.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.92 (1H, s), 6.82 (1H, dd, $J=1.8, 8.7\text{Hz}$), 6.79 (1H, dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 6.04 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 6.04 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 5.96 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 5.88 (1H, br), 5.35 (1H, br), 5.28 (1H, br), 5.15 (1H, br), 4.93 (2H, br), 4.53 (2H, br), 4.73 (2H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 4.30 (1H, s), 4.00 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.52 (2H, m)

実施例16

構造式

【0055】

【化27】



で表される化合物。化合物A 30mgと2-(3-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジルカルバルデヒド50mgをメタノール6mlに懸濁し、酢酸30mm.lを加えて、80℃で2時間攪拌した後に、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮し、中間化合物40mgを得た。これを、テトラヒドロフラン/メタノール(2:1)の混合溶媒に溶解し、シアノほう素化ナトリウム15mg、塩酸メタノール溶液3mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を濃縮しセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物27mgを得た。

Rf値:0.12(メルク社製、キーゼルゲル60F254, 展開溶媒;アセトニトリル:テトラヒドロフラン:トルエン:水:酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 656 ($M+H$) $^+$

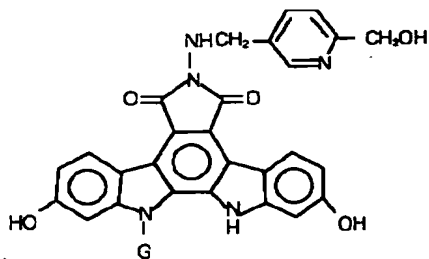
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.18 (1H, br), 9.77 (2H, br), 8.82 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.784 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.27 (1H, dd, $J=1.8, 5.1\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8.1, 5.1\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=1.8, 9.1\text{Hz}$), 6.79 (1H, dd, $J=1.8, 9.0\text{Hz}$), 6.15 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 5.86 (1H, t, $J=4.2\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.31 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.12 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 4.87 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.36 (2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.03 (1H, m), 3.91 (2H, s), 3.79 (1H, m), 3.51 (2H, m)

実施例17

構造式

【0056】

【化28】



で表される化合物。化合物C 30 mgと(6-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル)ヒドラジン塩酸塩 65 mgをN, N-ジメチルホルムアミド 5 mlに溶解し、トリエチルアミン 0.5 mlを加え、80℃で3時間攪拌した後に、(6-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル)ヒドラジン塩酸塩 33 mgを加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮乾固後、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮し、残渣を再びセファデックスLH-20のクロマト塔にかけエタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物 7.2 mgを得た。

FAB-MS (m/z): 656 ($M+H$)⁺

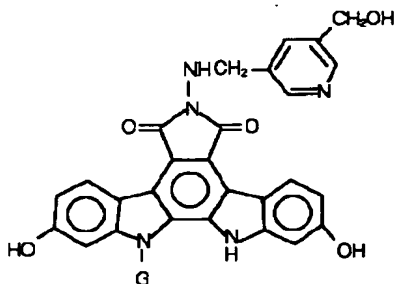
¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.12 (1H, br), 8.81 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.51 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.11 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.77 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 6.21 (1H, t, $J=3.8$ Hz), 5.92 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 4.85~5.50 (5H, br), 4.48 (2H, s), 4.27 (2H, d, $J=3.8$ Hz), 3.70~4.05 (4H, m), 3.45~3.52 (2H, m)

実施例18

構造式

【0057】

【化29】



で表される化合物。化合物C 12.5 mgと(5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル)ヒドラジン塩酸塩 42 mgをN, N-ジメチルホルムアミド 1 mlに溶解

し、トリエチルアミン 0.1 mlを加えて、80℃で2.5時間攪拌した後に、トリエチルアミン 0.1 mlを加え、50℃で一晩攪拌した。反応液を濃縮乾固後、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮し、残渣を再びセファデックスLH-20のクロマト塔にかけエタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物 2.4 mgを得た。

R_f値: 0.18 (メルク社製, キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸 = 4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 656 ($M+H$)⁺

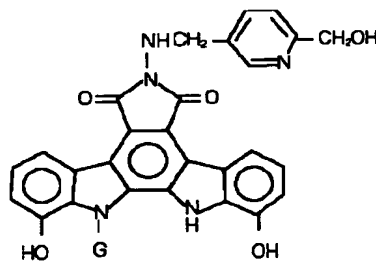
¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.18 (1H, br), 9.60~10.02 (2H, br), 8.84 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.55 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.75~6.85 (2H, m), 6.21 (1H, t, $J=4.7$ Hz), 5.95 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.88~5.95 (1H, br), 5.40~5.48 (1H, br), 5.26~5.35 (1H, br), 5.15~5.25 (1H, br), 4.90~4.93 (1H, br), 4.56 (2H, d, $J=4.7$ Hz), 4.50 (2H, s), 3.72~4.05 (4H, m), 3.45~3.55 (2H, m)

実施例19

構造式

【0058】

【化30】



で表される化合物。化合物D 30 mgと(6-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル)ヒドラジン塩酸塩 65 mgをN, N-ジメチルホルムアミド 5 mlに溶解し、トリエチルアミン 0.5 mlを加え、80℃で1.5時間攪拌した。反応液を乾燥濃縮後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物 29 mgを得た。

FAB-MS (m/z): 656 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm)

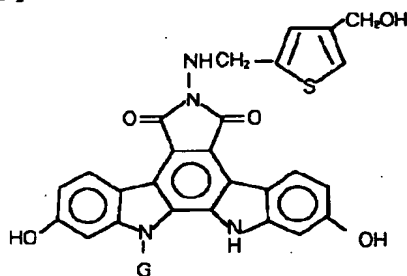
m): 10.89 (1H, br), 10.36 (1H, br), 9.97 (1H, br), 8.67 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.50 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.93 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.18 (2H, t, J=7.9 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.00 (2H, t, J=7.9 Hz), 6.29 (1H, t, J=4.5 Hz), 5.42 (1H, d, J=5.6 Hz), 5.33 (1H, d, J=6.1 Hz), 5.32 (1H, t, J=6.0 Hz), 5.21 (1H, d, J=5.3 Hz), 4.82~4.91 (1H, br), 4.48 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.29 (2H, d, J=4.5 Hz), 3.91~4.12 (2H, m), 3.52~3.79 (3H, m), 3.30~3.40 (1H, m)

実施例20

構造式

【0059】

【化31】



で表される化合物。化合物B 30 mgと4-(α -ブチルジメチルシリルオキシエチル)チオフェン-2-カルバルデヒド 152 mgを無水メタノール6 mlに懸濁し、酢酸 30 mlを加えて、80℃で2時間攪拌した。反応液をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出し、目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、中間化合物31 mgを得た。これをメタノール3 mlに懸濁し、シアノ水素化ほう素ナトリウム30 mg、10%塩酸メタノール溶液300 mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物5 mgを得た。

Rf値: 0.43 (メルク社製, トルエン: 水: 酢酸 = 4: 2: 2: 0.5: 0.1)

FAB-MS (m/z): 675 (M)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.19 (1H, s), 9.80 (2H, br), 8.86 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.7

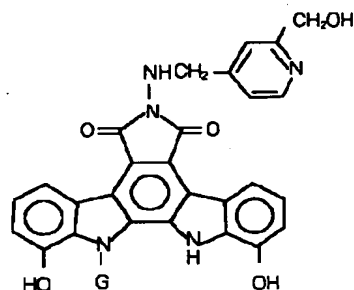
8 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.03 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.95 (1H, s), 6.80 (2H, dt, J=2.1, 8.7 Hz), 6.08 (1H, t, J=5.1 Hz), 5.96 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.89 (1H, br), 5.36 (1H, br), 5.13 (1H, br), 4.93 (1H, br), 4.57 (1H, br), 4.38 (2H, d, J=4.2 Hz), 4.05 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.77 (1H, m), 3.50 (5H, m)

実施例21

構造式

【0060】

【化32】



で表される化合物。化合物D 17 mgと4-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジルメチル)ヒドラジン トリフルオロ酢酸塩 12 mgをN, N-ジメチルホルムアミド2 mlに溶解し、トリエチルアミン0.1 mlを加えて、75℃で2時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え水で3回抽出した。水層に食塩を加え、メチルエチルケトンで3回抽出した。有機層を乾燥濃縮後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物8 mgを得た。

FAB-MS (m/z): 656 (M+H)⁺

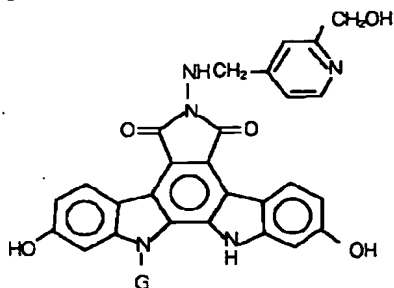
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 10.90 (1H, br), 8.66 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.50 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.41 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.57 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.17 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.98 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.32 (1H, t, J=4.8 Hz), 5.36 (1H, t, J=3.7 Hz), 5.10~5.50 (4H, br), 4.51 (2H, d, J=3.7 Hz), 4.34 (2H, d, J=4.8 Hz), 3.91~4.12 (2H, m), 3.51~3.80 (3H, m)

実施例22

構造式

【0061】

【化33】



で表される化合物。化合物C 17 mgと(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジルメチル)ヒドラジントリフルオロ酢酸塩 12 mgをN, N-ジメチルホルムアミド 1 mlに溶解し、トリエチルアミン 0.1 mlを加えて、80℃で3.5時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて分液し、水層に食塩を加えメチルエチルケトンで抽出した。有機層を乾燥濃縮後、残渣をセファデックス LH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物 4 mgを得た。

FAB-MS (m/z): 656 ($M+H^+$)

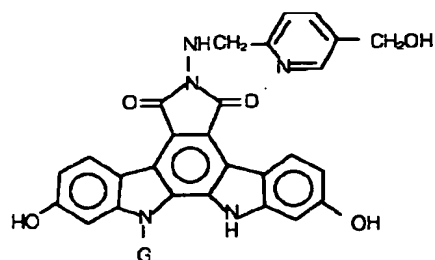
1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.17 (1H, br), 9.55~10.05 (2H, br), 8.85 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.56 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.15 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.72~6.85 (2H, m), 6.26 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 5.94 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 5.80~5.99 (1H, br), 5.30~5.42 (2H, br), 5.10~5.20 (1H, br), 4.85~4.95 (1H, br), 4.51 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 4.32 (2H, d, $J=4.5$ Hz), 3.89~4.04 (1H, m), 3.90 (2H, m), 3.74~3.78 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例 23

構造式

【0062】

【化34】



で表される化合物。化合物A 14 mgと5-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルピリジン-2-カルバルデヒド 14.7 mgを無水メタノール 2 mlに懸濁し、酢酸 8 mlを加えて、80℃で一晩攪拌した。反応液をセファデックス LH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、中間化合物 15.3 mgを得た。シアノ水素化ほう素ナトリウム 75 mgをテトラヒドロフラン 1 mlに懸濁し、塩化亜鉛 (1.0 Mジエチルエーテル溶液) 0.55 mlを滴下した。中間化合物 15.3 mgを、テトラヒドロフラン 3 mlに懸濁して加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に飽和水炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メチルエチルケトンで抽出した。有機層を乾燥濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン 3 mlに溶解し、過剰量のテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 Mテトラヒドロフラン溶液) を0℃で滴下した。室温で30分間攪拌後、水を加え、メチルエチルケトンで抽出した。有機層を乾燥濃縮後、残渣をセファデックス LH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物 4.5 mgを得た。

Rf値: 0.1 (メルク社製、キーゼルゲル 60)

F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム: メタノール: テトラヒドロフラン = 3:1:1)

FAB-MS (m/z): 656 ($M+H^+$)

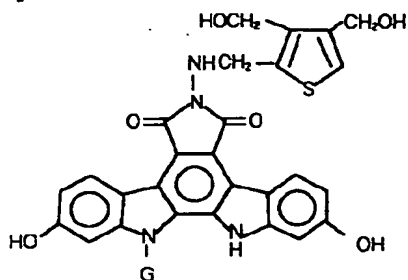
1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.18 (1H, s), 9.77 (2H, br), 8.84 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.72 (2H, s), 7.17 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 6.78~6.98 (2H, m), 6.22 (1H, t, $J=4.6$ Hz), 5.96 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 5.87 (1H, br), 5.35 (1H, br), 5.22 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 5.11 (1H, br), 4.91 (1H, br), 4.46 (2H, d, $J=4.2$ Hz), 4.35 (2H, d, $J=4.6$ Hz), 3.73~4.09 (4H, m), 3.49 (2H, s)

実施例 24

構造式

【0063】

【化35】



で表される化合物。化合物A 30mgと3, 4-ビス(トープチルジメチルシリルオキシメチル)チオフェン-2-カルバルデヒド30mgを無水メタノール6mlに懸濁し、酢酸30mlを加えて、80℃で2時間攪拌した。反応液をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、中間化合物31mgを得た。これを、メタノール5mlに懸濁し、シアノ水素化ほう素ナトリウム10mg、10%塩酸メタノール溶液100mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥濃縮後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物25mgを得た。Rf値: 0.30 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 691 (M+H)⁺

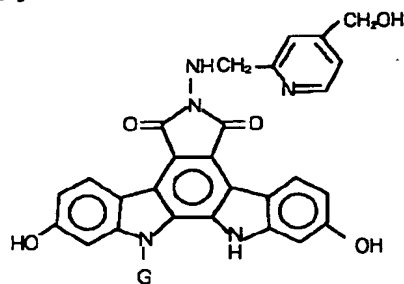
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm): 11.19 (1H, s), 9.79 (1H, s), 9.76 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=8.4Hz), 8.78 (1H, d, J=8.7Hz), 7.18 (1H, d, J=1.8Hz), 7.15 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=2.1Hz), 6.82 (2H, dt, J=8.7, 1.8Hz), 6.04 (1H, t, J=5.4Hz), 5.97 (1H, d, J=8.1Hz), 5.86 (1H, t, J=3.6Hz), 5.33 (1H, d, J=4.2Hz), 5.12 (1H, d, J=4.2Hz), 5.01 (1H, t, J=6.0Hz), 4.93 (1H, d, J=4.8Hz), 4.85 (1H, t, J=5.7Hz), 4.52 (2H, d, J=5.7Hz), 4.70 (2H, d, J=5.7Hz), 4.40 (2H, d, J=4.8Hz), 4.01 (1H, m), 3.92 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.50 (2H, m).

実施例25

構造式

【0064】

【化36】



で表される化合物。化合物A 18mgと4-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルバルデヒド 7mgを無水メタノール2mlに懸濁し、酢酸 数滴を加えて、80℃で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮乾固後、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、中間化合物22mgを得た。シアノ水素化ほう素ナトリウム90mgをテトラヒドロフラン1mlに懸濁し、塩化亜鉛(1.0Mジエチルエーテル溶液)0.66mlを滴下した。中間化合物22mgを、テトラヒドロフラン3mlに懸濁して加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥濃縮後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物11mgを得た。

FAB-MS (m/z): 656 (M+H)⁺

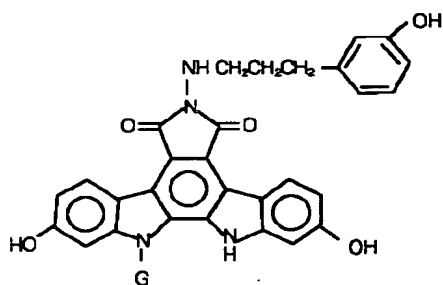
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm): 11.21 (1H, s), 9.80 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=8.6Hz), 8.78 (1H, d, J=8.1Hz), 7.82~7.95 (1H, m), 7.68~7.75 (1H, m), 7.33~7.43 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.78~6.89 (2H, m), 6.22 (1H, t, J=4.5Hz), 5.97 (1H, d, J=7.9Hz), 5.86 (1H, t, J=3.8Hz), 5.33 (1H, d, J=4.2Hz), 5.29 (1H, t, J=5.9Hz), 5.11 (1H, d, J=5.0Hz), 4.91 (1H, d, J=4.1Hz), 4.42 (2H, d, J=5.5Hz), 4.33 (2H, d, J=1.6Hz), 3.99~4.09 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.72~3.80 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例26

構造式

【0065】

【化37】



で表される化合物。化合物A 20 mgと3-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)プロパノール20 mgを無水メタノール4 mlに懸濁し、酢酸20 mlを加えて、80℃で8時間攪拌した。反応液を濃縮し、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、中間化合物14 mgを得た。これをメタノール5 mlに懸濁し、シアノ水素化ほう素ナトリウム7.5 mg、10%塩酸メタノール溶液0.5 mlを加え、室温で2時間攪拌した後、2N塩酸0.5 mlを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥濃縮後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物12 mgを得た。

Rf値: 0.36 (メルク社製、キーゼルゲル60 F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 669 (M+H)⁺

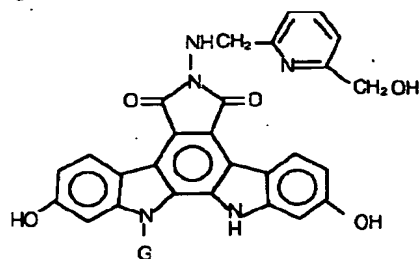
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.18 (1H, s), 9.65 (3H, br), 8.87 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.17 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.02 (1H, t, J=8.1 Hz), 6.98 (1H, d, J=1.7 Hz), 6.81 (2H, dt, J=1.7, 5.7 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.62 (1H, s), 6.57 (1H, dd, J=1.8, 8.1 Hz), 5.96 (1H, d, J=8.1 Hz), 5.87 (1H, br), 5.74 (1H, t, J=4.8 Hz), 5.35 (1H, br), 5.12 (1H, br), 4.92 (1H, br), 4.02 (1H, d, J=10.8 Hz), 3.91 (2H, m), 3.79 (1H, d, J=9.9 Hz), 3.51 (2H, d, J=7.5 Hz), 3.02 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.72 (2H, t, J=8.1 Hz)

実施例27

構造式

【0066】

【化38】



で表される化合物。化合物A 15 mgと6-ヒドロキシシメチルピリジン-2-カルバルデヒド6.9 mgを無水メタノール1 mlに懸濁し、酢酸を数滴加えて、80℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮乾固後、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、中間化合物5.2 mgを得た。シアノ水素化ほう素ナトリウム68 mgをテトラヒドロフラン2 mlに懸濁し、塩化亜鉛(1.0 Mジエチルエーテル溶液)0.5 mlを滴下した。中間化合物5.2 mgを、テトラヒドロフラン1 mlに懸濁して加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥濃縮後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物2.0 mgを得た。

Rf値: 0.29 (メルク社製、キーゼルゲル60 F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 656 (M+H)⁺

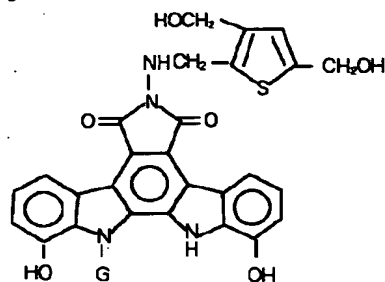
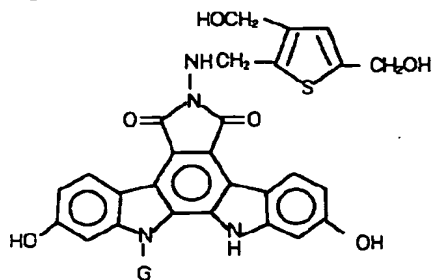
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 11.21 (1H, s), 9.80 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.82~7.95 (1H, m), 7.68~7.75 (1H, m), 7.33~7.43 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.78~6.89 (2H, m), 6.22 (1H, t, J=4.5 Hz), 5.97 (1H, d, J=7.9 Hz), 5.86 (1H, t, J=3.8 Hz), 5.33 (1H, d, J=4.2 Hz), 5.29 (1H, t, J=5.9 Hz), 5.11 (1H, d, J=5.0 Hz), 4.91 (1H, d, J=4.1 Hz), 4.42 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.33 (2H, d, J=1.6 Hz), 3.99~4.09 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.72~3.80 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例28

構造式

【0067】

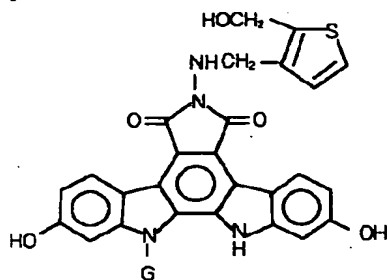
【化40】



【0068】

【0069】

【化41】



で表される化合物。化合物A 20mgと2-ヒドロキシメチルチオフェン-3-カルバルデヒド 20mgを無水メタノール4mlに溶解し、酢酸20mlを加えて、80℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、残渣をテトラヒドロフラン/メタノール混合溶媒(2:1)3mlに溶解し、シアノ水素化ほう素ナトリウム30mg、10%塩酸メタノール溶液300mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物16mgを得た。

Rf値: 0.49 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 660 (M)⁺

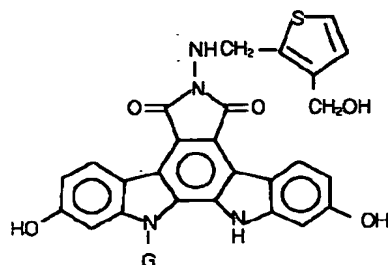
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm): 11.18 (1H, s), 9.79 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=8.4Hz), 8.78 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30 (1H, d, J=4.8Hz), 7.17 (1H, d, J=2.1Hz), 7.09 (1H, d, J=5.4Hz), 6.98 (1H, d, J=2.1Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 5.97 (1H, d, J=8.1Hz), 5.92 (1H, t, J=5.1Hz), 5.86 (1H, t, J=3.9Hz), 5.37 (1H, d, J=5.7Hz), 5.33 (1H, d, J=4.5Hz), 5.12 (1H, d, J=4.8Hz), 4.93 (1H, d, J=4.8Hz), 4.76 (2H, d, J=5.7Hz), 4.20 (2H, d, J=5.1Hz), 4.00 (1H, m), 3.91 (2H, s), 3.77 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例31

構造式

【0070】

【化42】



で表される化合物。化合物A 30mgと3-ト-ブチルジメチルシリルオキシメチルチオフェン-2-カルバルデヒド30mgを無水メタノール5mlに溶解し、酢酸30mlを加えて、80℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、残渣をメタノール3mlに懸濁し、シアノ水素化ほう素ナトリウム30mg、10%塩酸メタノール溶液300mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物24mgを得た。

Rf値: 0.40 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 660 (M)⁺

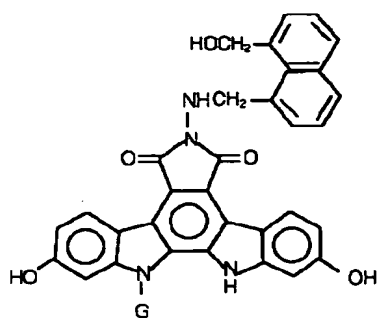
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm): 11.19 (1H, s), 9.78 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=8.7Hz), 8.78 (1H, d, J=9.0Hz), 7.31 (1H, d, J=4.8Hz), 7.18 (1H, d, J=1.8Hz), 6.99 (1H, d, J=4.8Hz), 6.97 (1H, d, J=1.8Hz), 6.81 (2H, dd, J=1.8, 9.0Hz), 6.06 (1H, t, J=4.8Hz), 5.97 (1H, d, J=8.7Hz), 5.86 (1H, t, J=3.9Hz), 5.33 (1H, d, J=4.5Hz), 5.12 (1H, d, J=4.5Hz), 4.99 (1H, t, J=5.4Hz), 4.93 (1H, d, J=5.1Hz), 4.53 (2H, d, J=5.7Hz), 4.38 (2H, d, J=4.8Hz), 4.02 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例32

構造式

【0071】

【化43】



で表される化合物。化合物A 35mgと8-*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル-1-ナフトアルデヒド60mgをメタノール2mlに懸濁し、酢酸を数滴加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた固体をクロロフォルムで洗浄し、中間化合物 32.5mgを得た。シアノ水素化ほう素ナトリウム 68mgをテトラヒドロフラン3mlに懸濁し、塩化亜鉛(1.0Mジエチルエーテル溶液)0.5mlを滴下した。中間化合物32.5mgをテトラヒドロフラン2mlに懸濁して加え、室温で2時間攪拌後、飽和食塩水を加え、酢酸エチル/メチルエチルケトンの混合溶媒で抽出した。有機層を乾燥濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン1.5mlに溶解し、テトラブチルアンモニウム フロリド0.5mlを加えた。室温で1.5時間攪拌後、酢酸エチル/メチルエチルケトンの混合溶媒で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を乾燥濃縮し、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物3.3mgを得た。

FAB-MS (m/z): 705 ($M+H$)⁺

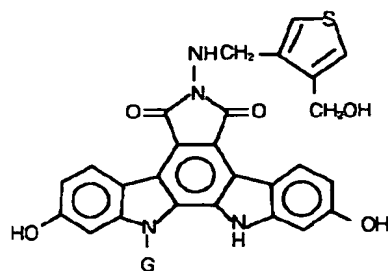
¹H-NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.16 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.39 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.15 (1H, s), 6.97 (1H, s), 6.80 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 5.86~6.00 (3H, m), 5.42 (2H, s), 4.85 (2H, d, $J=4.2$ Hz), 4.80~5.50 (4H, br), 3.72~4.05 (4H, m), 3.45~3.59 (2H, m)

実施例33

構造式

【0072】

【化44】



で表される化合物。化合物A 30mgと4-*t*-ブチルジメチルシリルオキシチオフェン-3-カルバルデヒド30mgをメタノール6mlに懸濁し、酢酸30mlを加え、80℃で2時間攪拌した。反応液をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、これを、テトラヒドロフラン/メタノール混合溶媒(2:1)5mlに溶解し、シアノ水素化ほう素ナトリウム 20mg、10%塩酸メタノール溶液200mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物15mgを得た。

R_f値: 0.47 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 661 ($M+H$)⁺

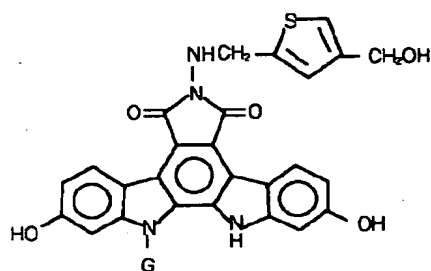
¹H-NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.19 (1H, s), 9.79 (1H, s), 9.76 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=2.1, 8.7$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J=2.1, 8.7$ Hz), 6.04 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 5.97 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 5.87 (1H, t, $J=3.6$ Hz), 5.34 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 5.12 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 5.10 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 4.92 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 4.67 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.23 (2H, d, $J=4.2$ Hz), 4.01 (1H, m), 3.92 (2H, s), 3.77 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例34

構造式

【0073】

【化45】



で表される化合物。化合物A 38mgと4-ヒドロキシメチルチオフェン-2-カルバルデヒド 25mgを無水メタノール7mlに懸濁し、酢酸45mlを加えて、80℃で7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、メタノール/クロロホルムから結晶38mgを回収した。この結晶をテトラヒドロフラン/メタノール(4:1) 10mlに溶解し、シアノ水素化ほう素ナトリウム13mg、10%塩酸メタノール溶液0.5mlを加え、室温で30分間攪拌した。酢酸エチルに希釈し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物21.7mgを得た。

Rf値: 0.24 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 660 (M⁺)

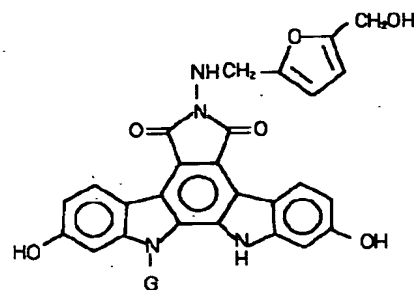
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm): 11.19 (1H, s), 9.77 (2H, br), 8.86 (1H, d, J=8.6Hz), 8.78 (1H, d, J=8.6Hz), 7.17 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=1.8Hz), 6.98 (2H, m), 6.81 (2H, dt, J=1.8, 6.9Hz), 6.12 (1H, t, J=5.1Hz), 5.97 (1H, d, J=8.1Hz), 5.87 (1H, s), 5.35 (1H, d, J=1.8Hz), 5.13 (1H, d, J=2.4Hz), 5.01 (1H, t, J=5.4Hz), 4.93 (1H, d, J=3.6Hz), 4.40 (2H, d, J=4.5Hz), 4.34 (2H, d, J=4.8Hz), 4.00 (1H, dd, J=2.1, 11.6Hz), 3.91 (2H, s), 3.79 (1H, m), 3.51 (2H, br)

実施例35

構造式

【0074】

【化46】



で表される化合物。化合物A 107mgと5-ヒドロキシメチルフルフラール126mgをメタノール2mlに懸濁し、酢酸を数滴加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、得られた固体をクロロホルムで洗浄した。これを、メタノール/テトラヒドロフラン混合溶媒(1:2) 5mlに溶解し、シアノ水素化ほう素ナトリウム 62.8mg、10%塩酸メタノール溶液5mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル/メチルエチルケトンの混合溶媒で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥濃縮し、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物103mgを得た。

FAB-MS (m/z): 644 (M⁺)

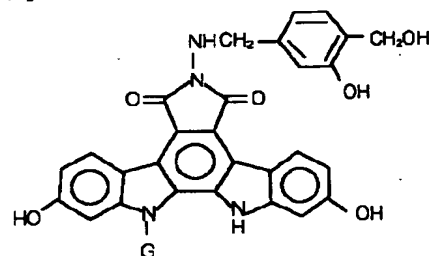
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δppm): 11.19 (1H, s), 9.77 (2H, br), 8.85 (1H, d, J=8.5Hz), 8.77 (1H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=2.1Hz), 6.98 (1H, d, J=1.7Hz), 6.75~6.86 (2H, m), 6.31 (1H, d, J=3.1Hz), 6.15 (1H, d, J=3.1Hz), 6.03 (1H, t, J=4.7Hz), 5.97 (1H, d, J=8.3Hz), 5.87 (1H, t, J=3.6Hz), 5.34 (1H, d, J=3.9Hz), 5.08~5.15 (2H, m), 4.93 (1H, d, J=4.5Hz), 4.28 (2H, d, J=5.6Hz), 4.20 (2H, d, J=4.7Hz), 3.72~4.05 (4H, m), 3.45~3.55 (2H, m)

実施例36

構造式

【0075】

【化47】



で表される化合物。化合物A 39mgと3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルベンズアルデヒド 33mgをメタノール8mlに懸濁し、酢酸150 μ lを加え、室温で三晩攪拌した。反応液を濾過し、得られた固体をクロロホルムで洗浄した。これを、メタノール/テトラヒドロフラン混合溶媒(1:2) 5mlに溶解し、シアノ水素化ほう素ナトリウム 9mg、10%塩酸メタノール溶液 数滴を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、セファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物3.5mgを得た。

FAB-MS (m/z): 670 (M^+)

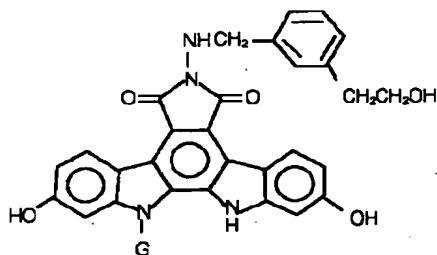
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.18 (1H, s), 9.77 (1H, s), 9.76 (1H, s), 9.28 (1H, br), 8.87 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.77~6.93 (4H, m), 5.96 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.92 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 5.86 (1H, t, $J=3.2\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 5.12 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.83 (1H, br), 4.41 (2H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 4.14 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.00 (1H, m), 3.90 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例37

構造式

【0076】

【化48】



で表される化合物。化合物A 30mgと3-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアルデヒド 24.9mgをメタノール1mlに懸濁し、酢酸を数滴加え、80 $^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をクロロホルムで洗浄した。これを、メタノール2mlに懸濁し、シアノ水素化ほう素ナトリウム 9.0mg、10%塩酸メタノール溶液 数滴を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧乾固した残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む

分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物20.7mgを得た。

FAB-MS (m/z): 669 ($M+H^+$)

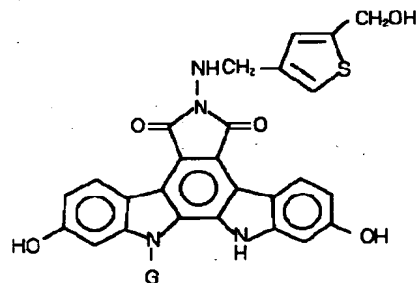
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.18 (1H, s), 9.78 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.15~7.25 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.75~6.85 (2H, m), 6.02 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 5.96 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.86 (1H, t, $J=3.3\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.90 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.61 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.23 (2H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.72~4.05 (4H, m), 3.45~3.60 (4H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)

実施例38

構造式

【0077】

【化49】



で表される化合物。化合物A 40mgと5-ヒドロキシメチルチオフェン-3-カルバルデヒド 40mgをメタノール8mlに懸濁し、酢酸40mlを加え、80 $^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、クロロホルムを加え、粉体を濾取した。これを、メタノール5mlに懸濁し、シアノ水素化ほう素ナトリウム 20mg、10%塩酸メタノール溶液 200mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル/メチルエチルケトンの混合溶媒で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。残渣をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物21.1mgを得た。

Rf値: 0.29 (メルク社製、キーゼーゲル60F 254, 展開溶媒: アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z): 660 (M^+)

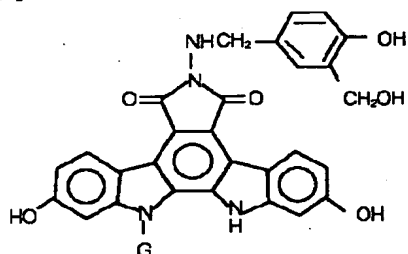
1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.19 (1H, s), 9.80 (2H, br), 8.86 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.04 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J=1.5, 9.0$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J=8.7, 1.5$ Hz), 5.97 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 5.87 (1H, br), 5.40 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 5.35 (1H, br), 5.13 (1H, s), 4.91 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 4.57 (2H, d, $J=4.2$ Hz), 4.20 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 3.88~4.10 (3H, m), 3.78 (1H, m), 3.50 (2H, m)

実施例39

構造式

【0078】

【化50】



で表される化合物。化合物A 38mgと3-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド91mgをN, N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、酢酸3滴を加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮

後、残渣をクロロホルムで洗浄した。これを、メタノール3mlに懸濁し、シアノ水素化ほう素ナトリウム 4.0mg、10%塩酸メタノール溶液数滴を加え、室温で30分間攪拌した。反応液をセファデックスLH-20のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式で表される化合物8.9mgを得た。

Rf値: 0.15 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; アセトニトリル: テトラヒドロフラン: トルエン: 水: 酢酸=4:2:2:0.5:0.1)

FAB-MS (m/z):

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.19 (1H, s), 9.75 (1H, br), 9.74 (1H, br), 9.23 (1H, br), 8.87 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.12~7.20 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.75~6.85 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 5.97 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 5.86 (1H, t, $J=4.4$ Hz), 5.76 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 5.33 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 5.10 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 4.89~4.98 (2H, m), 4.44 (2H, d, $J=4.5$ Hz), 3.72~4.15 (6H, m), 3.48~3.55 (2H, m)

【0079】

【発明の効果】本発明の化合物は、優れた抗腫瘍効果を有することから医薬の分野において抗腫瘍剤として有用である。

【0080】

フロントページの続き

(72)発明者 大久保 満

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

(72)発明者 須田 寛之

茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.